

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Buprenorphine STADA 5 mikrogram/timme depotplåster

Buprenorphine STADA 10 mikrogram/timme depotplåster

Buprenorphine STADA 20 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin i en 6,25 cm² yta och frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

Buprenorphine Stada 10 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin i en 12,5 cm² yta och frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

Buprenorphine Stada 20 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin i en 25 cm² yta och avger 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme:

Rektangulärt plåster, beigefärgat med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "5 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine Stada 10 mikrogram/timme:

Rektangulärt plåster, beigefärgat med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "10 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine Stada 20 mikrogram/timme:

Rektangulärt plåster, beigefärgat med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "20 µg/h" i blå färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke maligna smärtor av måttlig intensitet när en opiod krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Buprenorphine Stada är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprenorphine Stada är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt

Den lägsta dosen Buprenorphine Stada (Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme depotplåster) skall användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring

Under inledande behandling med Buprenorphine Stada, kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt 4.5) tills smärtstillande effekt av Buprenorphine Stada har uppnåtts.

Dosen av Buprenorphine Stada kan titreras upp efter tre dagar, när maximal effekt av given dos uppnåtts. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen skall det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal total buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprenorphine Stada skall administreras var 7:e dag.

Behandlingstid

Buprenorphine Stada bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Stada är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Buprenorphine Stada påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Buprenorphine Stada kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymptom. Om adekvat smärtskontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Buprenorphine Stada skall följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Övergång från opioider

Buprenorphine Stada kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter skall starta med den lägsta tillgängliga dosen (Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titreringen.

Särskilda populationer

Äldre

Det är inte nödvändigt att justera dosen av Buprenorphine Stada för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering av Buprenorphine Stada krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör patienter med leverinsufficiens övervakas noggrant under behandling med Buprenorphine Stada.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Stada. Man bör då överväga alternativ behandling, och Buprenorphine Stada skall användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Buprenorphine Stada till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprenorphine Stada är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Plåstret ska inte användas om förseglingen är bruten.

Applicering av plåstret

Buprenorphine Stada skall placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr. Buprenorphine Stada skall placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör håret på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras skall detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Buprenorphine Stada skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort skall plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa en 7 dagars behandling.

Plåstret skall sitta på kontinuerligt i 7 dagar.

Att bada, duscha eller simma skall inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar skall ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens
- tillstånd med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion
- patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- patienter som lider av myasthenia gravis
- patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorfin bör användas med särskild försiktighet hos patienter med akut alkoholförgiftning, skallskada, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck samt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Buprenorphine Stada och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Buprenorphine Stada samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin.

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av Buprenorphine Stada försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Buprenorfin rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Kontrollerade studier på människor och djur tyder på att buprenorfin är mindre beroendeframkallande än rena agonistanalgetika. Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel, alkohol eller har allvarlig psykisk sjukdom.

Kronisk användning av buprenorfin kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme:

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Stada och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och

noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dos-relaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioddosen hos patienter med CSA.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Buprenorphine Stada. Upprepad användning av Buprenorphine Stada kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Stada kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Buprenorphine Stada påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorphine Stada får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin:

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta öknings av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter buprenorfin med ketokonazol jämfört med buprenorfin ensam.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av buprenorfin och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökat clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner:

Buprenorfin skall användas med försiktighet tillsammans med:

Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H₁-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) eller liknande läkemedel kan resultera i djup sedering, andningsdepression, hypotoni, koma eller död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av buprenorfin och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande medel, anti-Parkinson läkemedel) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren μ -receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin, där patienter som fick rena μ -agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvivalenter oralt per dag) överfördes till buprenorfin, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till buprenorfin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig administrering av buprenorfin under den sista trimestern kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Därför bör buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder effektiv preventivmetod.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjölks. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjölks (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av buprenorfin under amning undvikas.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitet och tidig embryonal utvecklingsstudie observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han-eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas, och upplever biverkningar (t.ex. yrsel dåsighet, dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos, bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat nedsatt respiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

Klassificering av organsystem MedDRA	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun systemet			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Sömn- Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningsläge Affektlabilitet Hallucinationer Mardrömmar Minskad libido Aggression	Psykotisk störning	Beroende Humörsvängningar	Depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smakförvrängning Dysartri Hypoestesi Minnesnedsättning Migrän Synkope	Balansrubbningar Talstörningar	Ofrivilliga muskel sammandragningar	Konvulsioner

Klassi- ficering av organsystem MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10,000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Onormal koordination Nedsatt koncentra- tionsförmåga Parestesi			
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocks- ödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkär			Hypotoni Cirkulations- kollaps Hypertoni Rodning	Vasodila- tation Ortostatisk hypotoni		
Andningsväg ar bröstorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings- depression Andnings- svikt Förvärrad astma Hyper- ventilering Rinit		
Magtarm- kanalen	Förstoppnin g Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria	Ansikts- ödem	Pustler Blåsor	Kontakt- dermatit, missfärgning av applikations- stället
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urinretentio n Miktions- störningar			

Klassificering av organsystem MedDRA	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektildysfunktion Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på applikationsplatsen ¹	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Utröttning Pyrexia Stelhet Ödem Abstinenssymtom Utslag på applikationsplatsen * Bröstsmärta	Influensaliknande sjukdom		Neonatal abstinenssyndrom
Undersökningar			Ökning av alaninaminotransferas Viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Olycksfall (falls skador)			

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall skall behandlingen med buprenorfin avslutas.

¹ Inkluderar erytem, ödem, pruritus och utslag vid applikationsstället.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Buprenorfin Stada kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med buprenorfin är det mindre sannolikt att abstinenssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av buprenorfin kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom: Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, seder, dåsig, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling: Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra μ -opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, oripavinderivat;
ATC-kod: N02AE01

Buprenorfin är en partiell opioidagonist som verkar på μ -opioidreceptorn. Den har också antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreceptorn.

Effekten har visats i sju pivotala fas-III studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. Buprenorfin visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 %. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2–3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Varje plåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av buprenorfin minskar buprenorfinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

Absorption

Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plåstren efter 7 dagars användning visar att 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

Applikationsplats:

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinsen, 5:e interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie av friska försökspersoner som fick buprenorfin upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på buprenorfin depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26-55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret. En värmedyna som placerades på buprenorfin-plåsten omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har uppvisat en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady state 430 l, vilket återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen.

Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser:

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4

vid de koncentrationer som uppnås vid användning av buprenorfin 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råtta, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin minimala eller inga oönskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter. Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

Reproduktions och utvecklingstoxicitet

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I toxikologiska studier på fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råtta med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre mat konsumtion och kliniska tecken.

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och möss visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Povidon K90

Levulinsyra

Oleyloleat

akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5)

Häftskikt (utan buprenorfin):

(2- etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl)akrylat-vinylacetat sampolymer (68:0,15:5:27)

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:

Poly(etentereftalat) film

Baksidesskikt:

Polyester

Skyddsskikt:

poly(etentereftalat)-film, silikoniserad

Blå tryckfärg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme
18 månader

Buprenorphine Stada 10 mikrogram/timme:
21 månader.

Buprenorphine Stada 20 mikrogram/timme:
3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme och Buprenorphine Stada 10 mikrogram/timme:
Förvaras vid högst 25 °C.

Buprenorphine Stada 20 mikrogram/timme:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje barnskyddande dospåse är tillverkad av ett kompositskiktmaterial som består av papper/ PET/ PE/ aluminium/ poly(akrylsyra-co-eten) (= Surlyn). En dospåse innehåller ett depotplåster.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar innehållande: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 eller 24 individuellt förseglade depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid byte av plåstret skall det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och kasseras på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mikrogram/timme: 52809
10 mikrogram/timme: 52810
20 mikrogram/timme: 52811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-06-30
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-05-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-19